UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 36

L'INTÉRÊT DE LA CULTURE DES CRACHATS DANS LA DÉTECTION DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES MOYENS DE DIAGNOSTIC

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 29 janvier 1947

PAR

Guy-Louis-Pierre-François LACOSTE-LAGRANGE

Diplômé de Médecine du Travail
Diplômé d'Etudes supérieures d'Education physique
Né à BEAUTIRAN (Gironde), le 19 août 1920

Examinateurs de la Thèse :

MM. PIÉCHAUD, professeur ..... *Président.*
AUBERTIN, professeur ..... *Juges.*
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
LAUMONIER, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1947

LACOSTE-LAGRANGE (Guy-Louis-Pierre-François)

L'Intérêt de la culture des crachats dans la détection de la tuberculose pulmonaire en comparaison avec les autres moyens de diagnostic. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 62 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 36.)

LACOSTE-LAGRANGE (Guy-Louis-Pierre-François)

L'Intérêt de la culture des crachats dans la détection de la tuberculose pulmonaire en comparaison avec les autres moyens de diagnostic. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 62 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 36.)

LACOSTE-LAGRANGE (Guy-Louis-Pierre-François)

L'Intérêt de la culture des crachats dans la détection de la tuberculose pulmonaire en comparaison avec les autres moyens de diagnostic. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 62 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 36.)

LACOSTE-LAGRANGE (Guy-Louis-Pierre-François)

L'Intérêt de la culture des crachats dans la détection de la tuberculose pulmonaire en comparaison avec les autres moyens de diagnostic. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 62 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 36.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 36

L'INTÉRÊT DE LA CULTURE DES CRACHATS

DANS LA

DÉTECTION DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES MOYENS DE DIAGNOSTIC

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 29 janvier 1947

PAR

Guy-Louis-Pierre-François LACOSTE-LAGRANGE

Diplômé de Médecine du Travail
Diplômé d'Etudes supérieures d'Education physique
Né à BEAUTIRAN (Gironde), le 19 août 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. PIÉCHAUD, professeur ..... *Président.*
AUBERTIN, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
LAUMONIER, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	N.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	N...
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LAUMONIER.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	N.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRES.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	LECOULANT.
id.	SARIC.	Physique médicale	REBOUL.
id.	DUBARRY.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	TRAISSAC.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
id.	MAGENDIE.	Histologie	BROUSSY.
id.	POUYANNE.	Chimie médicale	TAYEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	FAUGÈRE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Ophtalmologie	BESSIÈRES.	Chimie biologique	TAYEAU
Anatomie	RIGAUD.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	N...
Botanique	GIRARD.	Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA SŒUR — A MON FRERE

A MON BEAU-FRERE

A MES GRANDS-PARENTS

A MA TANTE

AUX MIENS ET A MES AMIS

AU DOCTEUR L. LESPINASSE

Qui conseilla mes premiers pas en médecine.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PIÉCHAUD

Professeur d'hygiène,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a guidé avec tant de bienveillance dans les arcanes de la phtisiologie et a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

Puisse ce travail, que j'eusse aimé plus important, lui être un gage de ma gratitude.

L'INTÉRÊT DE LA CULTURE DES CRACHATS

DANS LA

DÉTECTION DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

EN COMPARAISON AVEC LES AUTRES MOYENS DE DIAGNOSTIC

INTRODUCTION

> Il faut « ne recevoir jamais aucune chose pour vraie qu'on ne la connusse évidemment comme telle; ... et ne comprendre rien de plus en ses jugements que ce qui se présente si clairement et si distinctement à l'esprit que l'on a aucune occasion de le mettre en doute ».
>
> (DESCARTES, *Discours de la méthode.*)

La certitude, notion indispensable à un cartésianisme raisonnable, ne peut se satisfaire de la probabilité. En médecine donc, seule la vision de l'agent causal ou de lésions que des examens innombrables et répétés ont rapportées, sans doute possible, à un germe précis, peut répondre à ce désir. On se contente souvent de porter un diagnostic vague; on applique un traitement, actif sans doute, mais non électif : le malade guérit à la satisfaction générale. Cette façon d'agir, cette tendance à la facilité, est aidée par l'existence de produits très actifs, efficaces contre plusieurs microbes, découverts depuis peu (les sulfamides que, parfois, l'on

emploie, sans aucune investigation, en présence d'une fièvre, la pénicilline...). Ce mode d'action, contraire d'ailleurs à un exercice sérieux de la médecine, mais parfois nécessité par la pénurie actuelle de moyens d'examens, est souvent dangereux. Souvent, en effet, des examens très poussés sont indispensables pour déterminer le diagnostic. Celui-ci, à son tour, permettra une thérapeutique précise, seule efficace, et la prophylaxie nécessaire.

La tuberculose est une de ces maladies où la collaboration de tous les moyens de diagnostic est indispensable. Sans le recours, après l'examen clinique, à la radiologie et au laboratoire, on ne peut, le plus souvent, affirmer le diagnostic, prévoir l'évolution, décider le traitement. La simple probabilité de tuberculose a suffi à commander les précautions à prendre pour que le malade ne contamine pas son entourage et ne répande pas la maladie autour de lui.

La clinique et la radiologie viennent établir le diagnostic de la maladie tuberculeuse, de sa forme, de l'état actuel de son évolution. Le laboratoire interviendra, lui, pour apporter une indication supplémentaire sur l'évolutivité de la lésion, la preuve de sa contagiosité, surtout il étayera un diagnostic que, malgré tout, la clinique et la radiologie n'osent pas parfois affirmer, en démontrant d'une façon indiscutable la présence du bacille de Koch.

A l'instigation de M. le Professeur Piéchaud, qui nous a largement ouvert le laboratoire d'hygiène de la Faculté de Médecine et celui du Sanatorium Xavier-Arnozan, nous avons étudié les méthodes que le laboratoire met à notre disposition pour apporter cette preuve (la vision du bacille tuberculeux) et leur valeur respective (1).

Pour constater la présence du bacille tuberculeux, le laboratoire nous offre successivement l'examen direct de l'expectoration après frottis et coloration, l'examen du frottis réa-

(1) Nous tenons à rémercier ici M. le Docteur Fréour, médecin résidant du Sanatorium X.-Arnozan, de son amabilité et de ses judicieux conseils.

lisé après une homogénéisation de l'expectoration et l'enrichissement du culot par centrifugation, puis coloré. A un niveau plus poussé, la culture du produit suspect ou son inoculation à un animal réceptif, le cobaye, méthodes qui ne donneront que des résultats tardifs, alors que l'examen direct et l'examen après homogénéisation permettront des réponses rapides (le lendemain de la réception). Les autres examens biologiques, sédimentation globulaire, réaction de Vernes, etc., ne donnent que la notion d'affection en évolution, mais n'apportent pas de certitude et ne sont pas nécessaires pour affirmer la maladie : la vision du microbe est le critère certain, et, qui plus est, la preuve de la contagiosité.

Ces diverses méthodes de recherche du bacille tuberculeux ne doivent pas s'employer sans une règle précise; chacune a son utilité, une valeur propre. Ces examens ne sont pas utilisés seulement pour l'analyse d'une expectoration, et peuvent servir pour n'importe quel liquide organique, humeur, pus ou tissus. Toutefois, nous envisagerons dans ce travail le cas de la tuberculose pulmonaire : le matériel examiné provenant de l'expectoration recueillie directement, soit de celle récupérée par lavage gastrique, lorsqu'elle a été déglutie, ce qui est fréquemment le cas chez l'enfant.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Chaque fois qu'un sujet est suspect de tuberculose pulmonaire, on doit faire procéder à l'examen de son expectoration.

Examen direct. — On réalise un frottis, qui est ensuite coloré par la méthode classique de Zielh-Neelsen. Si un examen microscopique bien fait et suffisant montre la présence de bacilles acido et alcoolo-résistants, la preuve est faite, sinon il ne faut pas affirmer l'absence de bacilles, mais procéder à l'étape suivante, l'examen par homogénéisation.

A côté de la coloration habituelle par le Zielh-Neelsen, on peut utiliser la microscopie par fluorescence.

Au Danemark, on a cherché à comparer ces deux méthodes. Sur l'ensemble des expectorations reçues à certains jours, il était réalisé deux frottis examinés l'un après coloration au Zielh, l'autre par la microscopie par fluorescence.

Voici les résultats obtenus après examen de 2.170 expectorations :

Examen par fluorescence	Zielh-Neelsen		Nombre d'expectorations
B. K. —	B. K. —		1.869
B. K. +	B. K. +		213
B. K. +	B. K. —	29 furent cultivées 18 + 11 —	52
B. K. —	B. K. +	13 cultivées furent +	36
			2.170

Sur les 301 cas trouvés positifs, la méthode de Zielh-Neelsen en découvrit 249 (82,7 %), la méthode par fluorescence 265 (88 %).

Toutefois, s'il est regrettable que la culture n'ait pas été réalisée dans tous les cas de discordance, il semble bizarre que 11 cas sur 29 ne poussent pas, alors que, par fluorescence, on avait découvert des B. K. Ces deux méthodes étaient utilisées dans des laboratoires différents, ce qui peut expliquer cette discordance.

Pour contrôler cette série, les mêmes expérimentateurs étudièrent un total de 3.217 expectorations par la méthode de Ziehl, la fluorescence et la culture :

Zielh-Neelsen	—	+	—	+	—	+	—	+	526
Fluorescence	—	+	—	—	+	+	+	—	342
Culture	—	+	+	+	+	—	—	—	837
3.217	2.425	479	268	39	51	5	7	3	852

Ce tableau montre l'intérêt primordial de la culture, qui a subi cependant quelques échecs (tubes souillés), et montre les résultats respectifs des deux méthodes microscopiques.

Examen par fluorescence	Zielh-Neelsen	Nombre d'expectorations
—	—	—
B. K. —	B. K. —	2.693
B. K. +	B. K. +	484
B. K. +	B. K. —	58
B. K. —	B. K. +	42
		3.277

L'examen par fluorescence, sur 584 cas, en trouve 542 (92,8 %), l'examen par le Zielh-Neelsen en donne 526 (90,1 %). La différence de résultats ne semble pas provenir de la qualité d'une méthode, mais plutôt de celle des opérateurs. De plus, comme un seul frottis était réalisé pour chaque examen, ce frottis pouvait être trouvé abacillaire.

Cette suite d'examens montre également l'insuffisance des

méthodes microscopiques devant la culture, méthode biologique qui a toutefois aussi ses faiblesses.

			Echecs	% d'échecs
Ziehl-Neelsen	B. K. +	526 cas	326	28 %
Fluorescence	B. K. +	542 cas	310	36 %
Culture	B. K. +	837 cas	15	2 %
Zielh + Fluorescence	B. K. +	584 cas	268	31 %

Ces résultats sont, il est vrai, un peu fonction des échantillons suspects en présence : avec des produits très riches en bacilles, la méthode de recherche, même la moins sensible, donne un très gros pourcentage de succès, ce qui diminue d'autant, à première vue, l'intérêt des méthodes plus sensibles.

Sur 373 expectorations que l'on pensait relativement pauvres en bacilles, on procéda donc aux mêmes examens, ce qui donna les résultats suivants :

		Echecs	% d'échecs
Ziehl-Neelsen	B. K. + dans 47 cas	326	88 %
Fluorescence	B. K. + dans 63 cas	310	83 %
Culture	B. K. + dans 358 cas	15	4 %
Z. N. + Fluorescence	B. K. + dans 105 cas	268	72 %

Résultats qui montrent plus nettement les différences de valeur respectives entre les examens microscopiques et les examens biologiques.

Au cas d'agravation ou de poursuite de l'évolution de la lésion tuberculeuse, les examens biologiques se positiveront bien avant les examens microscopiques (voir notre observation de Christian C.).

Examens après homogénéisation (1). — On procède à l'homogénéisation du crachat par une méthode quelconque : étu-

(1) Méthodes d'homogénéisation. — Il existe en pratique deux méthodes d'homogénéisation : une à la soude (Bezançon et Philibert), une à l'antiformine.

Méthode à la soude. — On dilue l'expectoration dans cinq fois son volume d'eau, puis on ajoute autant de gouttes de lessive de soude qu'il y a de

vation, homogénéisation à la soude... et à la concentration des bacilles dans le culot. Après centrifugation suffisante, un nouveau frottis est réalisé à partir du culot.

Pour que cet examen soit valable, il faut que le but de l'homogénéisation soit atteint : le liquide obtenu doit être homogène et visqueux. Puis, les bacilles dont la présence est recherchée doivent être groupés par la centrifugation.

Celle-ci doit être efficace, et non une simple illusion, comme cela se produit trop souvent. Le centrifugateur doit donner une vitesse notable et la centrifugation se poursuivre une heure et non quelque 10 ou 20 minutes seulement.

Voici, à ce sujet, les courbes établies par MM. Davy, Kreis et Levaditi :

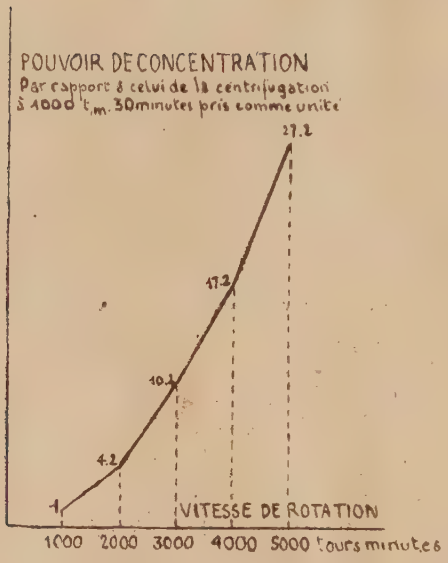
« 1° *Vitesse de centrifugation.* — Dans les limites de l'expérience, et toute chose égale d'ailleurs (c'est-à-dire la centrifugation, la température et le volume du liquide centrifugé, ainsi que la durée de centrifugation restant les mêmes), il résulte des chiffres obtenus que le pouvoir de concentration des homogénéisations croît comme le carré de la vitesse utilisée.

» 2°. *Durée de la centrifugation.* — En ce qui concerne la variation du pouvoir de concentration en fonction de la durée de centrifugation, l'expérience montre que le pouvoir de concentration croît d'abord rapidement avec la durée de centrifugation, puis tend vers une limite fixe. »

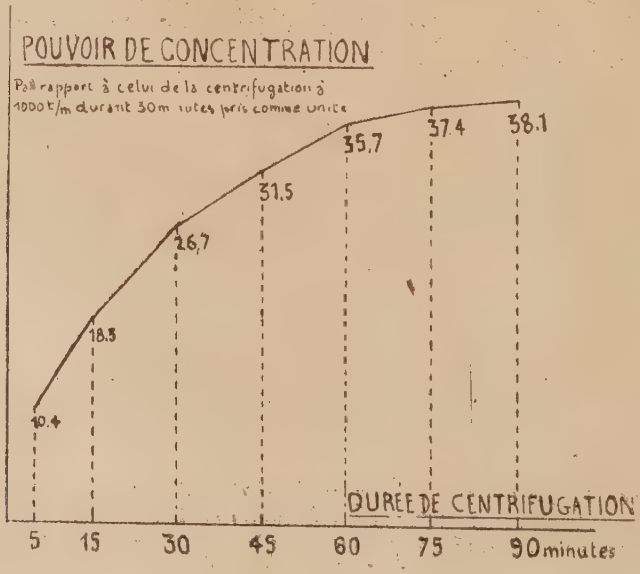
---

centimètres cubes de crachat. On chauffe doucement pendant dix minutes... Après refroidissement, on ramène la densité aux environs de 1.000 par l'alcool à 50. Après centrifugation, on décante et on réalise les frottis à partir du culot.

Méthode à l'antiformine. — On peut réaliser l'homogénéisation selon la méthode préconisée en 1909 par Uhlenhuth et Kersen, puis par Stanley Griffith en utilisant l'action de l'antiformine. Dans cette méthode, il y a une précaution à prendre : il faut utiliser une solution fraîchement préparée.



Variation du pouvoir de concentration en fonction de la vitesse de rotation.



Variation du pouvoir de concentration en fonction de la durée de centrifugation.

Il faut donc chercher à se placer dans les conditions optima, 5.000 tours pendant une heure.

Avec la centrifugeuse de notre laboratoire, nous avons mis à centrifuger l'expectoration de 4 malades. Des frottis examinés ensuite dans des conditions identiques furent réalisés après quinze minutes, trente minutes et une heure de rotation :

Après quinze minutes : 1 résultat positif sur 1 lame;
Après trente minutes : 1 résultat positif sur 2 lames;
Après une heure : 3 résultats positifs sur les 2 lames.

Dans les deux derniers frottis, une longue recherche n'amena la découverte : dans l'un, que de 6 bacilles sur une lame et une dizaine sur l'autre; dans l'autre, 2 bacilles furent en tout découverts.

***

L'homogénéisation peut aussi donner un résultat encore négatif. Dans ce cas, si la suite des opérations a été correcte, on est en droit de penser que les bacilles sont rares, on ne peut affirmer leur absence.

Comme toujours au laboratoire, un résultat négatif, isolé surtout, ne veut rien dire. C'est dans ces cas que l'on fera appel aux méthodes de la culture et de l'inoculation au cobaye.

Nous allons étudier ces méthodes plus complexes, plus longues, qui serviront à prouver la positivité de l'expectoration. Si on part d'un crachat connu comme positif, elles serviront à rechercher le type bacillaire humain ou bovin, ou à prouver, dans le cas de discordance, que les bacilles alcoolo et acido-résistants constatés précédemment sont vivants et bien des bacilles tuberculeux. Mais voyons auparavant les précautions à prendre lors d'une analyse d'une expectoration par examen direct ou après homogénéisation et les erreurs à éviter.

L'expectoration (ou le liquide gastrique prélevé par tubage) doit être prélevée avec des instruments stériles; le crachoir doit avoir été stérilisé et soigneusement nettoyé. Le crachat envoyé au laboratoire doit être un « crachat de poitrine », et non un mélange de salive et de mucus naso-pharyngé par exemple. L'examen, pour conserver sa valeur, doit porter sur une matière correcte.

Si le malade ne crache pas, il faut aller chercher les bacilles possibles, soit dans l'estomac par tubage gastrique réalisé à jeun au réveil, soit dans les selles. Si le malade ne fournit que quelques crachats muqueux ou presque uniquement de la salive, si l'examen de ces produits se montre négatif, il faut toujours contrôler ce résultat par tubage ou examen des selles.

A ce propos, nous devons signaler l'éducation réalisée par MM. Davy, Kreis et Levaditi, à Praz-Coutant, où ils utilisent ce contrôle chez des malades cracheurs qui veulent s'ignorer. Quand ils constatent que le malade n'expectore que des mucosités rares et sans bacilles, alors que l'examen des selles est positif, ils font valoir au malade cette anomalie, et font jouer la crainte d'une lésion intestinale toujours redoutée. Presque automatiquement, les crachats deviennent abondants, purulents et positifs.

Le tubage gastrique est néanmoins un procédé de choix. On réalise le tubage avec un tube de Fauchet ou un tube d'Einhorn, puis un simple lavage gastrique avec une minime quantité d'eau distillée stérile que l'on récupère et qui ramène crachats, et, s'il y a lieu, bacilles. Le tubage est sans inconvénient. Journellement, il est pratiqué au Pavillon des Enfants du Sanatorium Xavier-Arnozan, sans autres ennuis que quelques nausées, et... parfois un peu d'agitation chez les enfants, toujours peu dociles. Le tubage réalisé le matin au réveil ne fournit évidemment que les crachats qui se sont collectés durant la nuit; toutefois, le résultat est toujours appréciable.

La bronchoscopie, maintenant de plus en plus couramment utilisée, permet le prélèvement presque *in situ*, mais d'ordinaire ne recueille que le nécessaire pour un simple frottis. Son principal avantage réside dans le fait qu'elle permet la séparation des expectorations des deux côtés, fait intéressant lorsque, devant des lésions bilatérales, on hésite sur le côté à traiter le premier.

Intervertir les crachoirs, les frottis, est une erreur qui peut avoir des résultats tragiques, et qui, dans un service d'hôpital, de sanatorium, dans un laboratoire sérieux, ne doit pas exister.

L'examen du frottis correctement fait, correctement coloré, peut être négatif par erreur : l'examen a été insuffisant.

Un examen correct demande une recherche de vingt minutes au moins par un observateur non fatigué et commodément installé. Il faut au moins ce temps pour pouvoir considérer un frottis donné comme négatif.

Ou bien, le prélèvement a porté sur une partie du culot abacillaire, d'où l'intérêt de faire plusieurs frottis, au moins deux, à partir d'une expectoration donnée.

Des essais réalisés à Praz-Coutant ont donné les résultats suivants (après homogénéisation) :

	Crachats	Selles	Lavage gastrique
Les deux lames négatives.....	1.884	456	312
Les deux lames positives.....	353	35	44
Une sur deux positive.....	206	18	39
TOTAL.....	2.443	509	395

La réalisation d'un seul frottis aurait donné à tort des résultats négatifs dans 22 %, 20 % et 29 % des cas.

Nous-même, au Sanatorium Xavier-Arnozan, sur 100 examens d'expectorations, avons obtenu :

Deux lames négatives, 68 fois;
Deux lames positives, 19 fois;
Une sur deux positive, 13 fois,

soit un bénéfice de 24,6 % de cas positifs.

Le résultat peut aussi être positif à tort : il peut s'agir de bacilles pseudo-tuberculeux (par exemple, certains bacilles vivant dans le tartre des robinets) : la culture éliminera ces cas. Il est toujours prudent dans un laboratoire de rechercher périodiquement ces bacilles. (Il suffit d'ailleurs de laisser couler quelque temps le robinet avant usage pour supprimer cette cause d'erreur.) Il peut également s'agir de bacilles tués qui sont restés fixés à la lame ou à un objet de verrerie quelconque. La simple stérilisation, si elle tue les bacilles, ne les détruit pas et n'altère pas leur colorabilité. L'usage du liquide sulfo-chromique de Kuss semble être un des plus parfaits moyens de nettoyage. Toute la verrerie, en plus de la stérilisation, nécessite des précautions minutieuses de nettoyage[1].

Egalement, l'objectif ou la baguette de verre servant à déposer l'huile de cèdre sur la lame ne doivent en aucun

---

(1) *Nettoyage des lames et de la verrerie.* — L'immersion pendant vingt-quatre heures dans la solution sulfo-chromique concentrée préconisée par G. Kuss donne une sécurité absolue.

Formule de la solution sulfo-chromique :

Acide sulfurique pur à 66° Baumé	500 g.
Eau distillée	500 g.
Bichromate de potassium cristallisé, ou purifié, réduit en poudre	80 g.

Préparation de la solution de Kuss :

1° Mettre le bichromate de potassium dans une capsule de porcelaine et ajouter une petite quantité d'eau distillée préalablement filtrée. Faire dissoudre le bichromate en chauffant légèrement en ajoutant, au besoin, une petite quantité d'eau si la dissolution ne se fait pas assez rapidement. Laisser refroidir.

2° Ajouter cette solution au reste de l'eau distillée et filtrer le tout dans une éprouvette de 2 litres.

3° Placer cette éprouvette dans une bassine d'eau dont le niveau doit dépasser largement celui de la solution de bichromate. Laisser couler l'eau du robinet dans la bassine de façon à refroidir le mélange.

4° Ajouter, par toutes petites quantités, l'acide sulfurique (dix cm^3 à la fois), en agitant constamment avec un grand agitateur en verre. En raison de la causticité, éviter toute projection sur les mains ou les vêtements. Utiliser, pour plonger la verrerie et la ressortir de cette solution, des pinces à mors de verre, des gants de caoutchouc. Se protéger avec un tablier imperméable.

cas toucher le frottis, des bacilles pourraient y rester adhérents, et, plus tard, se déposer sur un nouveau frottis, qui pourrait ainsi à tort être trouvé positif.

Depuis 1945, MM. Cruveilher, Faguet et Mlle Granjean ont mis au point une nouvelle méthode de recherche du bacille tuberculeux dans les liquides suspects à partir de la « méthode des mousses ». Le moussage, après homogénéisation à la soude s'il y a lieu, neutralisation du liquide, et après adjonction de gélatine à 18 % (de 2 à 8 cm^3) à une température de 45°, est réalisé à une température inférieure à 25°. Les frottis sont réalisés à partir des mousses.

En n'examinant que des produits venant de sujets considérés négatifs par examen direct ou après enrichissement par homogénéisation, ils ont obtenu d'excellents résultats : « la méthode des mousses a permis de déceler la présence du bacille tuberculeux dans 42 % des expectorations examinées et dans 40 % de l'ensemble des autres examens. »

Cette méthode semble donc devoir enrichir de façon appréciable les résultats fournis par les examens microscopiques.

*
* *

Si les examens directs et après homogénéisation ont les qualités appréciables de rapidité de réponse et de commodité d'emploi, il faut, lorsqu'ils se trouvent négatifs de façons répétées, les compléter par des examens biologiques : la culture et l'inoculation au cobaye.

Ceux-ci, en effet, sont d'une sensibilité beaucoup plus grande. Quand leur résultat est positif, on sait que l'on a affaire à des bacilles vivants et non des bacilles morts ou à des acido-résistants banaux.

Voici, à titre documentaire, un tableau résumant les valeurs comparées des examens microscopiques et des examens biologiques (culture). Ce sont les résultats de l'Institut du sérum (Danemark) en 1943-1944.

EXAMENS MICROSCOPIQUES	TOTAL	NOMBRE DE COLONIES A LA CULTURE					
		< 5	6-20	21-100	> 100	Cultures +	Cas —
Total	26.371	1.184	685	833	2.285	(4.987)	21.384
B. K. +++..	844	5		18	809	(832)	12
B. K. ++....	464	4	3	16	431	(454)	10
B. K. +.....	847	21	39	128	624	(812)	35
Microscope ...	(2.155)	(30)	(42)	(162)	(1.864)	(2.098)	(57)
Cas négatifs..	24.416	1.154	643	671	421	2.889	21.527

Remarquons que : 4.987 cas (18 % du total des examens) sont positifs par la culture; 2.155 cas (8,1 du total des examens) sont positifs par examen microscopique; 57 examens positifs au microscope sont négatifs à la culture et 2.889 (57,9 % du total des cas positifs à la culture) sont négatifs au microscope et positifs seulement à la culture.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Les deux méthodes biologiques (culture et inoculation au cobaye) ont un inconvénient commun : il faut attendre plusieurs semaines avant d'avoir une réponse. La culture peut donner un résultat après une semaine, alors que macroscopiquement on ne distingue aucune colonie. On réalise un frottis à partir d'un prélèvement fait dans l'axe de la culture (micro-culture). Un résultat négatif n'est que provisoire; les micro-colonies peuvent, en effet, ne pas être situées sur le trajet de l'ensemenceur; aussi, seul un résultat positif compte.

Avec les milieux classiques, la culture demande de 15 jours à 1 mois 1/2. Le cobaye ne donnera une réponse valable qu'après 2 mois.

En effet, si la réaction à la tuberculine peut donner un résultat trois semaines après l'inoculation, elle est régulièrement positive lorsqu'une tuberculose généralisée est constatée six semaines après, mais elle est souvent en défaut quand il y a seulement des lésions tuberculeuses minimes. Souvent même, chez un animal qui présente une forte réaction à la tuberculine, l'examen anatomo-pathologique ne se trouve pas suffisamment caractéristique pour porter le diagnostic. Il vaut mieux attendre un peu plus et avoir un résultat de valeur.

Lorsque, même à ce moment, le doute persiste, on peut de nouveau inoculer à un cobaye neuf le broyat du produit suspect, ou procéder à une culture de celui-ci.

On désigne par post-culture l'ensemencement d'un gan-

glion, rate ou autre tissu prélevé aseptiquement à l'autopsie d'un animal inoculé et ne présentant pas de lésions macroscopiques permettant d'affirmer la tuberculose.

Ces délais (six semaines pour la culture, davantage encore pour le cobaye) sont longs certes, mais au cours d'une maladie de longue durée comme la tuberculose, cet inconvénient s'efface devant l'intérêt du résultat.

***

Les deux méthodes biologiques ne sont d'ordinaire utilisées que pour des expectorations que les examens microscopiques ont montrées négatives. Ce n'est que rarement, dans un but de contrôle, qu'on les réalise sur des produits positifs.

Culture. — La culture est réalisée sur un milieu d'ordinaire à base d'œufs. En 1896, Capaldi, le premier, proposait l'œuf pour la culture du bacille tuberculeux; après lui, Lubenau, Dorset, Bésedreska, Pétroff, Pétragnani, Hohn, Lœwenstein, proposèrent divers milieux, tous à base d'œufs. Il ressort des expériences de Saenz et Costil que les milieux de Pétragnani et de Lœwenstein sont les meilleurs et d'une qualité égale si, dans le milieu de Pétragnani, on remplace la peptone proposée par Pétragnani par de l'asparagine (Saenz). Ces deux milieux permettent une apparition plus rapide des colonies et offrent des résultats plus fidèles, plus réguliers.

L'expectoration (ou le liquide retiré par le tubage gastrique) est enrichie par centrifugation. Le culot est alors traité chimiquement afin de détruire si possible ou, au moins, de diminuer la vitalité des germes, autres que le bacille de Koch, contenus dans le liquide à examiner. Ces germes, sans cela, souilleraient massivement le milieu et feraient échouer la méthode. Il est évident que la méthode utilisée doit respecter la vitalité du bacille tuberculeux.

Lœwenstein a essayé divers produits. Ses résultats sont résumés dans le tableau suivant :

SOLUTION ACIDE OU ALCALINE	10 %	15 %	20 %	25 %	30 %	35 %	40 % et plus.
Acide sulfurique	2 infect. mixtes 3 cult. pures	5 cult. pures	5 cult. pures	5 cult. pures	3 cult. pures 2 stéril.	3 cult. pures 2 stéril.	4 stéril. 1 cult. pure
ClH	5 cult. pures	5 cult. pures	5 cult. pures	5 cult. pures	3 cult. pures 2 stéril.	1 cult. pure 4 stéril.	5 stéril.
NaOH	2 infect. mixtes 3 cult. pures	1 cult. pure 1 infect. mixte 1 stérile	2 cult. pures 1 infect. mixte 2 stéril.	3 cult. pures 2 stéril.	3 cult. pures 2 stéril.	1 cult. pure 4 stéril.	5 stéril.
Acide acétique	5 infect. mixtes	3 stéril. 2 infect. mixtes	5 steril.	5 stéril.	5 stéril.	1 cult. pure 4 stéril.	5 stéril.
Acide lactique	5 infect. mixtes	5 infect mixtes	3 infect. mixtes 2 stéril.	4 infect. mixtes 1 stérile	2 infect. mixtes 3 stéril.	1 infect. mixte 4 stéril.	5 stéril.

Les mêmes expectorations étaient traitées à l'aide de solutions acides ou alcalines de concentrations différentes, puis on ensemençait 5 tubes avec chaque échantillon.

Nous avons utilisé la méthode préconisée par les auteurs danois Holm et Lester.

« L'homogénéisation est réalisée, soit avec une solution d'acide sulfurique à 6 % à la température de la pièce pendant dix minutes, soit avec une solution de soude caustique à 4 % (dilution analogue à celle recommandée par M. Boquet, à celle utilisée par M. Coletsos) à 37° pendant un quart d'heure selon la nature et la consistance de l'échantillon à examiner.

» L'homogénéisation acide est utilisée pour tous les échantillons qui ne renferment pas d'éléments solides, visqueux ou très gluants (la plupart des échantillons de lavage gastrique, d'urine, de liquide pleural limpide, d'ascite, de liquide

céphalo-rachidien et de synovie sans gros grumeaux, en outre un petit nombre d'expectorations et pus). Tous les échantillons liquides sont d'abord centrifugés et le sédiment est utilisé pour l'examen. On prélève environ 2 cm³ pour examen. Cette quantité est mélangée avec 2 cm³ d'acide sulfurique à 6 % et le mélange est agité énergiquement, puis laissé à la température de la pièce dans l'obscurité pendant dix minutes durant lesquelles il est agité vigoureusement de façons répétées. Alors, le tube est rempli d'eau distillée, puis centrifugé. Les tubes de culture sont ensuite ensemencés avec le sédiment (ne pas neutraliser).

» L'homogénéisation alcaline est utilisée pour les autres échantillons, spécialement ceux qui sont nettement épais ou très visqueux, ou chez lesquels on soupçonne une infection surajoutée (la plupart des échantillons d'expectoration et de pus, les dépôts très visqueux de lavage gastrique, les urines de vingt-quatre heures, les selles, les tissus, les épanchements troubles ou grumeleux). Un échantillon de 1-2 cm³ du liquide reçu est placé dans un tube à centrifuger qui est rempli aux 2/3 avec une solution de soude caustique à 4 % après quoi, il est agité vigoureusement. Le tube est maintenu pendant vingt minutes à 37°, durant lesquelles il est agité vigoureusement et de façon répétée. Après centrifugation, le sédiment est neutralisé avec 1-2 gouttes d'acide chlorhydrique deux fois normal (sans indicateur), puis utilisé pour l'ensemencement des tubes de culture. »

Lors de l'ensemencement, le milieu ne doit ni verdir (pH trop acide), ni jaunir (pH trop alcalin).

Les expectorations (ou liquides retirés par tubage gastrique) ainsi traitées sont ensemencées sur des milieux appropriés.

Dans chaque cas, les cultures sont faites avec du matériel traité, homogénéisé. Ce ne pourrait être que dans quelques cas rares (liquides prélevés aseptiquement dans des cavités closes, ne paraissant pas souillés) que des tubes de culture pourraient être inoculés avec un produit seulement centrifugé.

Les tubes de culture sont ensemencés au moyen d'une pipette Pasteur en utilisant tout le sédiment. Immédiatement avant, toute l'eau de condensation qui peut se trouver dans le tube est éliminée.

Sitôt ensemencés avec les précautions habituelles d'asepsie, les tubes sont soigneusement obturés, puis placés dans une étuve à 37° pendant six semaines. Ils sont ensuite examinés macroscopiquement chaque semaine, la première fois quinze jours après l'ensemencement.

Les premières colonies peuvent se trouver macroscopiquement visibles à partir du quatorzième jour; mais, dans la majorité des cas, elles ne deviennent décelables qu'à partir de la quatrième semaine. A partir de ces colonies, un frottis de contrôle sera effectué, même si l'aspect de la colonie est nettement caractéristique. Puis une nouvelle culture sera réalisée pour détecter le type bacillaire (milieu glycériné ou non). En effet, le bacille bovin se développe mieux que l'humain sur les milieux non glycérinés, alors que, sur ces mêmes milieux, l'humain se développe peu ou mal.

De telles cultures ainsi faites donnent des résultats entre quinze jours et six semaines : un tube resté stérile après ce laps de temps peut être éliminé sans nulle hésitation. Toutefois, il est prudent de réaliser un frottis de contrôle, car il pourrait exister quelques micro-colonies.

Il y a une précaution à prendre lors de la préparation de l'expectoration : éliminer complètement la salive. Certaines expectorations reçues au laboratoire sont presque exclusivement salivaires, et la salive humaine inhibe à peu près totalement la croissance ou la pousse du bacille tuberculeux (Piasecka-Zeyland).

Nous avons utilisé le milieu classique de Pétragnani (1). Les autres milieux classiques (Lœwenstein par exemple) donnent des résultats analogues. On peut obtenir des résul-

---

(1) *Préparation du milieu de Pétragnani*, modifié par Saenz :
Dans un vase stérile d'Erlenmeyer de 250 cm³ contenant des billes de

tats plus précoces, même si macroscopiquement on ne voit aucune colonie, en râclant, après le huitième jour, la surface de la culture avec un fil de platine et en examinant le frottis ainsi obtenu (micro-culture).

*
* *

Nous avons également réalisé quelques cultures selon la méthode de Pryce, récemment décrite par cet auteur.

Sur une lame de verre, une parcelle de crachat est étalée et séchée, puis entourée d'anneaux paraffinés de verre ou de bakélite.

On traite par 5 gouttes d'acide sulfurique à 15 % pendant cinq minutes; on enlève l'acide à la pipette stérile; on lave à l'eau distillée pendant une minute, à deux reprises. Puis

---

verre, on mélange 125 g. de lait frais de vache, 8 g. de fécule de pomme de terre et 750 mg. d'asparagine.

On fait bouillir au bain-marie pendant une heure en agitant constamment. Il faut chauffer doucement au début en agitant fortement, jusqu'à ce que le mélange d'abord très épais se fluidifie un peu, sinon on provoque la formation de grumeaux. On obtient ainsi une crème épaisse, très homogène, qu'on laisse refroidir à 60°.

Pendant ce temps, on prépare les œufs. On les lave soigneusement à l'eau bouillie, on les immerge pendant quelques minutes dans une solution phéniquée à 5 % et on les rince avec de l'eau stérile. On les sèche ensuite dans du papier buvard stérile.

On les prend ensuite entre deux doigts, et après avoir flambé les deux pôles, on pose l'œuf sur un deuxième Erlenmeyer débouché stérilement.

Avec un stylet stérile, on perce de part en part l'œuf d'un pôle à l'autre, crevant ainsi le jaune. On applique alors sur le pôle supérieur un entonnoir préparé avec un caoutchouc et un filtre à air, et on souffle de telle façon que l'œuf se vide de son contenu. On prépare ainsi quatre œufs.

Pour le cinquième, on le perce d'abord aux deux extrémités et en soufflant on laisse écouler le blanc; lorsque le jaune se présente, on en crève la pellicule, et avec les précautions habituelles d'asepsie, on laisse le jaune s'écouler dans l'Erlenmeyer qui contient déjà les quatre œufs entiers.

On secoue ensuite énergiquement pour assurer le mélange intime des blancs et des jaunes.

Ceci fait, les œufs sont ajoutés à la bouillie préparée, on agite, et lorsque le mélange est homogène, on le verse sur une fiole à vide munie d'un filtre de gaze, en ayant bien soin que les billes de verre ne tombent pas sur le filtre et le bouchent.

On ajoute alors un tube de glycérine stérile de 12 g. et un tube de 7 cm³ 5 d'une solution de vert malachite à 2 %.

On mélange par agitation, et il suffit alors de répartir dans des tubes

on ajoute le milieu nutritif ainsi composé : 5 gouttes de sang citraté humain frais, 5 gouttes d'eau stérile et 5 gouttes de solution de saponine à 1 % afin d'obtenir la lyse sanguine.

On recouvre d'une lamelle paraffinée et on place à l'étuve à 37° pendant une semaine.

A ce moment, on enlève l'anneau de verre paraffiné, on lave à l'eau; on effectue ensuite la coloration au Zielh-Neelsen et on examine.

On peut également utiliser cette méthode en plus grand, en utilisant une boîte de Pétri stérile et en remplaçant les gouttes par des centimètres cubes dans la composition du milieu.

Cette méthode donne des résultats plus rapides (au huitième jour); toutefois, la technique classique semble plus sûre.

Nous avons réalisé simultanément des cultures sur Pétragnani et sur milieu au sang de Pryce. A partir d'expectorations positives selon les méthodes microscopiques, les résultats furent analogues. Sur des expectorations négatives,

---

stériles (8 cm³ par tube). Ces tubes sont ensuite placés, inclinés dans un appareil coagulateur à vapeur fluente à 85° pendant une demi-heure.

On recouvre les tampons d'ouate servant à leur fermeture de capsules de caoutchouc par exemple.

Enfin, on contrôle la stérilité des tubes en les laissant vingt-quatre heures à l'étuve à 37°.

En résumé, il faut :

Lait frais, 125 cm³;
Fécule de pomme de terre, 8 g.;
Asparagine, 750 mg.;
Œufs frais, 5;
Glycérine stérile, 12 g.;
Vert malachite à 2 %, 7,5 cm³.

Comme verrerie, deux Erlenmeyer de 250 cm³ contenant chacun 25 billes de verre, une fiole à vide de 250 cm³ en Pyrex, avec un répartiteur pouvant s'y adapter, un entonnoir monté avec un tube de caoutchouc souple avec un filtre, un certain nombre de tubes à essai. Le tout doit être soigneusement stérile.

Un stylet métallique stérilisé dans un tube à essai.

En outre, de la ouate, des capsules de caoutchouc.

même après homogénéisation, l'avantage appartient au milieu à l'œuf qui décela des cas positifs, alors que le milieu de Pryce restait stérile. L'intérêt de cette méthode réside surtout dans la rapidité d'obtention du résultat, qui s'obtient malheureusement, nous semble-t-il, au détriment d'une certitude plus grande, puisque des cas que les autres méthodes de culture décèlent comme positifs paraissent ignorés.

*
* *

Une nouvelle méthode de dépistage des expectorations bacillifères par culture vient d'être récemment proposée par L. Sula, de Prague.

La composition du milieu est la suivante :

Phosphate disodique	2,5 g.
Phosphate bipotassique	1,5 g.
Sulfate de magnésium	0,5 g.
Citrate de soude	1,5 g.
Asparagine	2 g.
Alanine	0,15
Cystéine	0,05
Citrate ammonio-ferrique	0,05
Glycérine à 28° Baumé	20 cm³
Vert malachite à 0,2 %	2 cm³
Eau distillée	1.000 cm³

Ce milieu, réparti en tubes à essai, est utilisé après contrôle de son asepsie par un séjour à l'étuve à 37°.

Ce milieu est spécialement utilisé pour l'ensemencement direct des prélèvements pharyngés, réalisés de façon analogue à ceux que l'on pratique chez les suspects de diphtérie. Cet ensemencement est réalisé en profondeur. Ce milieu est aussi utilisé pour l'ensemencement de tout autre produit pathologique après traitement approprié de celui-ci.

Voici quelques résultats obtenus par L. Sula : sur 1.334 examens présumés négatifs après les recherches microscopiques habituelles, 231, soit 17,4 %, se révélèrent positifs.

De tels résultats confirment l'opinion de l'auteur : dans tous les cas où les examens microscopiques ont été négatifs, il convient de pratiquer une culture.

*
* *

Inoculation au cobaye. — Une deuxième méthode biologique est utilisée souvent simultanément avec la culture et dans le même but : c'est l'inoculation du produit suspect à un animal réceptif, le cobaye.

On utilise pour ce test de jeunes cobayes de 250-300 g. Les animaux sont inoculés avec des matériaux homogénéisés ou non, selon l'aspect et les caractères de l'échantillon.

Les animaux sont conservés dans des locaux éclairés, aérés, dans des cages suffisantes pour deux animaux qui sont inoculés le même jour à partir d'un même échantillon suspect.

Pour bien faire, il faut disposer de deux séries de locaux : une écurie groupant les cages de tous les animaux vierges; une deuxième nettement séparée grouperait tous les animaux inoculés. De toute façon, l'accès de ces bâtiments doit se trouver interdit aux malades du sanatorium afin d'éviter des apports imprévus de bacilles.

Ces bâtiments, les cages, doivent être prévus pour un nettoyage facile et fréquent, pour une stérilisation complète de la cage, chaque fois que son habitant meurt d'infection ou est sacrifié pour examen.

La nourriture des animaux a aussi une grosse influence : d'elle dépendra la résistance du cobaye à la tuberculose, surtout aux infections surajoutées. Hiver, comme été, elle doit être suffisante et variée, la quantité n'étant pas tout, la qualité jouant un rôle aussi important.

Pour l'inoculation, le sédiment est mis en suspension dans 1 cm^3 d'eau stérile. L'injection est faite sous la peau si le sédiment est considéré comme hautement contaminé, sinon on en injecte la moitié dans le péritoine, le reste sous la peau.

A l'autopsie, que l'on peut pratiquer après un délai de deux mois (il vaut mieux attendre davantage), on doit prendre soin d'éviter la confusion avec une tuberculose spontanée ou toute autre infection du cobaye.

Il convient donc de rechercher l'existence d'une adénopathie caséeuse dans le territoire inoculé afin de pouvoir affirmer que l'animal n'a pas été contaminé accidentellement par voie aérienne.

Dans tous les cas douteux, des frottis sont réalisés et examinés microscopiquement sous les deux angles bactériologiques et anatomo-pathologiques. Des cultures peuvent être faites à ce moment pour déterminer le type du bacille isolé.

Toutefois, les cobayes meurent souvent d'une affection intercurrente ou des suites de l'injection. Ils doivent donc être toujours maintenus dans des conditions d'hygiène et d'alimentation parfaites, même en hiver, pour faciliter leur résistance.

Des recherches ont été entreprises pour limiter les décès après inoculation, décès fréquents malgré le traitement du produit suspect. Constatant eux aussi l'insuffisance des techniques utilisées pour détruire les germes associés sans altérer les bacilles tuberculeux (ou ils ne sont pas détruits et infection du cobaye; ou la technique utilisée est trop active, on inocule un produit stérile, ou un produit dans lequel les bacilles tuberculeux sont aussi mal en point que les autres), MM. Hauduroy, Bouvier et Rosset ont proposé le traitement du cobaye aux sulfamides. Ce qui, à la fois, évite l'adjonction au produit suspect d'antiseptiques insuffisamment efficaces ou trop actifs, et diminue la mortalité par infections associées.

Inoculant des cobayes avec des produits positifs à la bacilloscopie directe, ils ont, dans une première expérience, les résultats suivants :

Produits traités par l'acide sulfurique : 28,5 % de cas positifs;

Produits non traités : 85 % de cas positifs et 15 % de morts dues aux germes associés.

Avant eux, MM. Lowys et Levaditi avaient réalisé une expérience analogue : ils avaient inoculé deux lots de

cobayes, l'un avec des produits sans préparation, l'autre avec les mêmes produits apprêtés pour la culture par l'acide sulfurique. Ils avaient obtenu : 13 cas semblables (10 négatifs, 3 positifs) et 6 discordances.

Seuls les cobayes directement inoculés étaient tuberculisés.

Dans une autre expérience, MM. Hauduroy, Bouvier et Rosset injectèrent des sulfamides en même temps que le produit suspect non traité par d'autres méthodes. Ils ont pu porter des diagnostics précis dans 81 % des cas sans sulfamide (19 % de morts par septicémie) et dans 94,5 % des cas avec sulfamide (5,5 % seulement de mortalité).

Dans une nouvelle série de 2.250 produits suspects, sans traitement préalable, en injectant seulement de 0,20 à 0,30 de sulfamide en même temps que l'inoculation, ils ont eu seulement 137 décès (6 %) par infections dues à des germes associés.

Cette méthode permet donc un meilleur rendement de l'inoculation au cobaye en limitant les cas d'échecs.

RESULTATS DES EXAMENS BIOLOGIQUES

Quels sont les avantages apportés par les méthodes biologiques ? Voici quelques résultats de statistiques :

MM. Davy, Kreis et Levaditi, au Sanatorium de Praz-Coutant, accroissent par l'inoculation au cobaye le nombre de cas positifs de 38 %. Ces mêmes auteurs, sur milieu de Lœwenstein, selon la technique de Saenz et Costil, accroissent de 13,5 % le pourcentage des cas positifs.

Auparavant, à Praz-Coutant et Roc-de-Fiz, MM. Lowys et Levaditi, sur 150 cas, trouvent 14 % de cas positifs par culture sur Lœwenstein et 37 % par inoculation au cobaye (2 cobayes inoculés pour chaque cas).

Dans 26 % des cas où la culture était stérile, le cobaye était tuberculisé, et 3 % de tubes positifs correspondaient à des cobayes demeurés normaux. Et ils concluaient à l'intérêt d'associer les deux méthodes.

MM. Viallet et Leibovici, au Sanatorium François-Mercier, sur milieu de Lœwenstein, trouvent 14,5 % de nouveaux cas positifs. Cette constatation entraîne d'ailleurs des sanctions thérapeutiques : 6 fois sur les 29 cas ainsi décelés (création d'un pneumothorax). L'intérêt pronostique n'a pas été moindre puisque, dans 7 cas, les bacilles ont fait ultérieurement leur apparition à l'examen direct et l'évolution est venue, elle aussi, confirmer ces résultats.

Le Médecin-Commandant Vergez signale que, au cours de tuberculoses fibreuses, alors que les examens microscopiques ne donnent rien, la culture décèle 14 % de cas positifs.

MM. Bezançon, Braun et Torchausse, sur 211 examens, en trouvent 21 positifs au direct, auxquels la culture en ajoute 17, la culture redressant l'erreur qu'aurait entraîné le simple examen direct dans 1/9 des cas. Sur un autre groupe de 109 examens, le microscope montre des bacilles dans 1 cas, la culture dans 14.

S. Campbell remarque l'intérêt de la culture (sur 50 enfants suspects, le tubage gastrique examiné après centrifugation donne 12 cas positifs, auxquels la culture vient en ajouter 8) qu'il préfère à l'inoculation au cobaye.

Murguia (Uruguay) attache beaucoup d'importance à l'ensemencement des produits suspects. Si, pour lui, les deux méthodes donnent un égal pourcentage de cas positifs, il préfère la culture qui donne un diagnostic plus rapide et rend possible l'étude biologique des colonies isolées.

C. R. S. Smith, comparant diverses méthodes, donne les chiffres suivants : examen direct, 19,7 % de résultats positifs; méthode de « flottation » (examen de la pellicule qui se forme sur la couche de xylol ajouté aux crachats traités par la soude, laissés à 55° pendant trente minutes, puis dilués) 62,4 %, et la culture 88,5 % de résultats positifs.

A l'Institut du Sérum de Copenhague, les procédés biologiques augmentent de 18,52 % le pourcentage de cas positifs (14,4 % par l'inoculation au cobaye; 16,9 % par la culture; 18,52 % par l'association des deux méthodes).

Sur une autre série plus restreinte, la culture donne 9 % de nouveaux cas positifs.

Nous-même, au Sanatorium Xavier-Arnozan, dans le service de M. le Professeur Piéchaud, examinant systématiquement tous les malades trouvés négatifs par examen direct ou après homogénéisation, et cela de façon répétée, ou des malades négativés pour ces mêmes examens après traite-

ments par pneumothorax, thoracoplastie, etc., depuis plus de six mois, avons pu, par la culture sur milieu de Pétragnani, mettre en évidence le bacille tuberculeux dans 20,09 % des cas.

Quel que soit l'intérêt des examens biologiques, comme toujours au laboratoire, leur valeur n'est pas absolue.

Un examen biologique négatif, même par association de la culture et de l'inoculation, donne une présomption, mais pas encore une certitude.

En effet, l'intermittence dans les émissions bacillaires est une notion admise pour la tuberculose pulmonaire; il faut donc en tenir compte, d'autant plus qu'il s'agit de formes latentes ou peu actives.

INTERET ET UTILITE DES EXAMENS BIOLOGIQUES

Voici les observations de quelques malades du Sanatorium X.-Arnozan (Service de M. le Professeur Piéchaud) chez lesquels la culture a permis d'affirmer un diagnostic, de le transformer, d'entraîner un changement dans la conduite du traitement, ou de prévoir une évolution :

L... (Graziella), âgée de 21 ans, a présenté, il y a quelques semaines, une petite hémoptysie; elle a un peu maigri. Un médecin consulté l'envoie au sanatorium, où elle est strictement isolée. L'examen clinique ne découvre rien; elle est seulement subfébrile (37° 2 à 37° 5). La radiographie est pratiquement normale; ce n'est qu'avec le désir de trouver quelque chose que l'on considère comme suspecte une zone de la partie moyenne du champ droit, qui semble moins claire. L'examen des crachats (direct et après homogénéisation) est négatif. Mais surtout la cuti-réaction est négative; l'intradermo-réaction au 1/100, puis au 1/10 est négative. On hésite à la renvoyer chez elle. Le diagnostic de tuberculose est douteux. Il y a seulement cette hémoptysie légère et cette fièvre persistante...

Une culture, réalisée trois jours après son entrée devant l'hésitation de la clinique, est positive au bout d'un mois (bacilles de type humain).

La malade est restée tout le temps strictement isolée. Devant ce résultat, on réalise une nouvelle intradermo-réaction au 1/10, qui se montre positive; d'ailleurs, au moment où on l'a réalisée, on constate que l'interdermo précédente, pratiquée quinze jours avant, était devenue positive.

Sans la culture, cette malade aurait été renvoyée du sanatorium...

L... (Gilbert), âgé de 2 ans, enfant abandonné par sa mère, recueilli par sa tante, dont le mari est tuberculeux, qui a déjà perdu deux sœurs de méningite, est vu à la radioscopie lors d'un départ à la campagne. Le dispensaire l'envoie au sanatorium. Sa température est au voisinage de 37°. Son état général est très bon. L'auscultation ne montre rien. Sa cuti-réaction est positive. Sa radiographie montre des hiles très accentués et une infiltration paratrachéale gauche dont l'extrémité sous-claviculaire est peut-être ulcérée.

La recherche du bacille de Koch dans le liquide obtenu par tubage gastrique est négative; mais une culture pratiquée à partir de ce même liquide donne un résultat positif.

D... (Gustave), 53 ans (service de M. le Docteur Secousse), présente à la radiographie une image bizarre du champ pulmonaire droit. Il présente un bon état général, une température variable. L'examen clinique est négatif. Sa cuti-réaction est négative. L'intradermo-réaction est douteuse au 1/100, positive au 1/10. Son B.-W. est positif. L'expectoration, à l'examen direct et après homogénéisation, est négative. Le diagnostic est chancelant : tuberculose pulmonaire, cancer du poumon, syphilis (éliminée par le traitement)... L'opinion incline vers le cancer, quand la culture démontre la présence de bacilles tuberculeux de type humain...

C... (Christian), 13 ans, présente une spélonque parahilaire gauche et un état général médiocre. Pneumothorax efficace. Deux examens successifs avaient montré quelques rares bacilles, après homogénéisation. Depuis la création du pneumothorax, les examens après homogénéisation sont restés sans cesse négatifs (six mois). Puis apparaissent des troubles péritonéaux fébrile (38°5 à 39°). L'état général décline. Les examens après homogénéisation restent négatifs. Une culture se révèle positive un mois après. A cette date, les homogénéisations sont toujours négatives. L'état général continue à décliner. Quinze jours après, les bacilles apparaissent à l'homogénéisation, puis au simple examen direct.

La culture, malgré sa durée, avait montré des bacilles de Koch quinze jours avant la méthode microscopique, et avait laissé prévoir l'aggravation.

S... (Raymond), 12 ans, est soigné en mars 1946 pour une pleurésie gauche. L'état général est moyen. Le contrôle de l'expectoration, renouvelé chaque semaine, ne montre rien. Un cobaye inoculé en mai est tuberculisé. Les examens hebdomadaires restent négatifs, sauf une fois le 19 juillet, où l'on constate quelques rares bacilles de Koch après l'homogénéisation. L'état général est excellent. Une culture, pratiquée le 19 août, est positive dans 1 tube. Les autres sont souillés. Les examens microscopiques sans cesse renouvelés restent négatifs. Malgré l'état général excellent, sans température, ni signe clinique, une nouvelle culture le 17 novembre est toujours positive.

Seules les méthodes biologiques prouvent la présence continuelle des bacilles chez un enfant qui actuellement paraît en très bonne santé.

Mme R... (Yvonne), 26 ans, présente, à la suite d'une fausse couche, une fatigue générale. Une radiographie la fait adresser au sanatorium. La région hilaire et sous-hilaire droite est anormalement touffue; les culs-de-sac diaphragmatiques du même côté sont comblés; tout l'ensemble du champ droit est moins clair que l'autre. Cuti +. Température à 37°5. De nombreux examens de crachats sont tous restés négatifs. La sédimentation globulaire est nettement accélérée.

Une culture se montre positive au bout de trois semaines, apportant la preuve bacilloscopique.

Mme D... (Yvette), 35 ans, présente au décours d'une pleurésie gauche une sédimentation très accélérée (80, 108, 135), un état général très médiocre, une température à 37°5-38°5. Son parenchyme gauche est encombré par des hiles très touffus et présente de nombreuses calcifications. Tous les examens de crachats sont négatifs. Seule la culture est positive.

M... (Raymonde-, 19 ans, présente depuis l'hiver 1945-1946 un peu de température. Elle tousse et crache. Son état général est satisfaisant. A la radiographie, on constate une hilite bilatérale et une caverne du sommet gauche. On réalise un pneumothorax

complété par section de brides sous pleuroscopie. A ce moment, deux examens à huit jours d'intervalle montrent quelques rares B. K. après homogénéisation. Depuis, tous les examens demeurent négatifs. Seule la culture décèle quelques rares colonies (2 à 3 par tube de culture). Cette malade continue donc à cracher de rares bacilles, bien que sa lésion semble bien collabée. Elle n'a plus de température et présente un excellent état général.

L... (Jean), 12 ans, entre au sanatorium avec un très bon pneumothorax gauche; il présente, à ce moment, une infiltration du sommet droit rapidement évolutive, de la température, un état général médiocre. Auparavant, on n'a jamais trouvé de bacilles dans l'expectoration. A ce moment, une seule fois, on en décèle quelques-uns. Un pneumothorax extrapleural (Prof. Laumonier) aussitôt pratiqué rétablit la situation. En quelques semaines, l'état général devient excellent; l'enfant n'a pas de température et prend du poids. Il n'est même pas essoufflé malgré le collapsus bilatéral. Seule, l'extrémité supérieure du moignon pulmonaire du côté de l'extrapleural est obscure.

Une culture, pratiquée huit mois après, alors que toutes les homogénéisations sont restées négatives, montre la présence de quelques colonies apparaissant un mois après l'ensemencement. On décide de demander une tomographie du sommet suspect

VALEUR COMPAREE
DE LA CULTURE ET DE L'INOCULATION AU COBAYE

Lorsque l'examen direct, l'examen après homogénéisation et enrichissement n'ont rien donné, on a d'ordinaire recours à l'une ou à l'autre de ces deux méthodes, parfois aux deux. Cette deuxième précaution est-elle utile ou même nécessaire ? La valeur de ces deux méthodes est-elle comparable ? L'utilisation exclusive de l'une ou de l'autre ne risque-t-elle pas de laisser passer inaperçu un pourcentage notable de cas que l'autre méthode décélerait ? Tel est le problème posé et auquel, en nous basant sur les résultats obtenus, nous allons essayer de donner une solution.

De toute façon, un certain nombre de questions pratiques vont entrer en jeu, et il est évident qu'une méthode qui donnerait quelques résultats, même si elle était notoirement insuffisante, ce qui n'est pas le cas, serait pratiquée sans nulle hésitation lorsqu'il est impossible d'en pratiquer une meilleure, étant données les circonstances de temps, de lieu, d'époques, d'installation.

Voyons donc la valeur respective de la culture et de l'inoculation au cobaye.

⁂

MM. Saenz et Costil ont expérimenté la sensibilité respective de chacune de ces deux méthodes et concluent que jusqu'à une dilution de deux millionièmes de milligramme (ce qui équivaut à 20 bacilles par centimètre cube de dilution), les deux méthodes sont également sensibles. Ils indiquent en faveur du cobaye le fait que celui-ci est un agent de purification excellent du produit inoculé grâce à sa résistance propre

à l'infection. En faveur de la culture, celle-ci permet d'isoler le bacille aviaire que le cobaye ne décèle pas; elle est plus rapide; enfin elle n'est pas, comme le cobaye, troublée par les risques d'infection intercurrente et par la tuberculose spontanée qui sévit chez le cobaye. L'infection du milieu ou du cobaye consécutive à l'ensemencement ou à l'inoculation est du même ordre et relève de la même cause.

Une étude danoise, réalisée sous les auspices de l'« Institut du Sérum », organisme d'Etat qui dirige entièrement la lutte contre la tuberculose dans ce pays, nous donne des chiffres intéressants à cause de leur importance.

Durant près de trois ans (du 1er juin 1938 au 28 février 1941), 20.090 spécimens (expectoration, produit de lavage gastrique, liquides organiques divers) ont été examinés simultanément par ces deux méthodes. La présence du bacille tuberculeux fut démontrée dans 3.731 de ces échantillons.

Dans la comparaison de la valeur des résultats de ces deux méthodes, doit entrer en jeu non seulement la nature nature du produit suspect, mais aussi le type du bacille à découvrir. En effet, le bacille de type bovin est plus difficile à cultiver que celui de type humain. Il semblerait donc que, dans ce cas, l'inoculation au cobaye est relativement plus intéressante pour démontrer la présence du bacille, il faut toujours en revenir à la culture sur milieu approprié pour pouvoir définir le type bacillaire. De plus, il faut avoir sans cesse présent à l'esprit que le bacille bovin, sauf des cas exceptionnels (la région du Jutland par exemple), est dans l'ensemble plus rare.

Sur les 3.731 cas trouvés positifs, il y a 3.273 cas où un bacille de type humain fut découvert et seulement 458 cas où il s'agissait d'un type bovin; encore, parmi les régions d'où provenaient les spécimens examinés se trouvait le Jutland où l'Institut danois du Sérum signale un fort pourcentage de tuberculose d'origine bovine.

Comparaisons entre les méthodes d'inoculation et de culture.

	TOTAL +	COBAYE +	CULTURE +	ECHECS INOCULATION COBAYE —	COBAYE mort	NOMBRE	%	ECHECS CULTURE CULTURE —	CULTURE souillée	NOMBRE	%
Humain :											
Lavage gastrique..	1,246	796	1.173	391	59	450	36	42	31	73	6
Expectorations	438	368	422	65	5	70	16	14	2	16	4
Liquide pleural ...	229	145	210	72	12	84	37	18	1	19	8
Liquide céphalo-rachidien	81	63	81	14	4	18	22	0	0	0	0
Urine	789	728	683	39	22	61	8	57	49	106	13
Pus, tissus, etc. ...	490	400	457	65	25	90	18	15	18	33	7
TOTAL	3.273	2.500	3.026	646	127	773	23,6	146	101	247	7,5
Bovin :											
Lavage gastrique .	125	97	103	25	3	28	22	16	6	22	18
Expectorations	105	91	100	10	4	14	13	4	1	5	5
Liquide pleural ...	18	17	13	1	0	1	6	5	0	5	28
Liquide céphalo-rachidien	15	15	9	0	0	0	0	6	0	6	40
Urine	97	93	68	3	1	4	4	15	14	29	30
Pus, tissus, etc. ...	98	89	89	8	1	9	9	9	0	9	9
TOTAL	458	402	382	47	9	56	12,2	55	21	76	16,6
Total :											
Lavage gastrique ..	1.371	893	1.276	416	62	478	36	58	37	95	7
Expectorations	543	459	522	75	9	84	15	18	3	21	4
Liquide pleural ...	247	162	223	73	12	85	34	23	1	24	10
Liquide céphalo-rachidien	96	78	90	14	4	18	19	6	0	6	6
Urine	886	821	751	42	23	65	7	72	63	135	15
Pus, tissus, etc. ...	588	489	456	73	26	99	17	24	18	42	7
TOTAL	3.731	2.902	3.408	693	136	829	22,2	201	122	323	8,6

Un tableau, que nous reproduisons ci-contre (tableau I), donne les résultats. Sont considérés comme échecs de la culture les cas où le milieu reste stérile, où aucune colonie bacillaire n'apparaît, et les cas où le milieu se trouve souillé de façon notable, la pullulation microbienne consécutive rendant impossible ou camouflant la présence de bacilles tuberculeux. Pour le cobaye, il y a échec de la méthode si l'animal décède prématurément sans aucun signe de tuberculose à l'autopsie, ou si celle-ci, réalisée dans les délais habituels, ne donne rien.

La méthode de la culture semble plus sensible d'après ce tableau; de plus, si elle échoue dans 323 cas (8,6 %), où le cobaye est positif, celui-ci ne montre rien dans 829 cas (22,2 %), alors que la culture apporte un résultat indiscutable.

Comme prévu, toutefois, l'inoculation se montre légèrement plus utile dans le cas de type bovin. Si le cobaye ne montre rien dans 56 cas (12,2 %), la culture échoue dans 76 cas (16,6 %).

Voyons quelles sont les causes qui peuvent entrer en jeu.

Pratiquement, tous les spécimens utilisés pour la culture sont homogénéisés; il n'en est pas de même pour le cobaye auquel le produit suspect est inoculé directement s'il ne semble pas trop chargé en germes pathogènes : par exemple, les échantillons de liquide pleural, d'ascite, de liquide céphalo-rachidien. C'est dans ces cas, comme on peut le prévoir, que l'inoculation au cobaye donne ses meilleurs résultats. En effet, l'homogénéisation peut causer de sérieux dommages au bacille tuberculeux et lui ôter la faculté de se développer sur le milieu de culture.

Comme la question de la densité bacillaire entre sûrement en jeu, un plus grand nombre de bacilles rendant possible la tuberculisation du cobaye ou la pousse de colonies sur le milieu de culture, ces mêmes auteurs ont cherché à savoir, considérant qu'à une colonie apparue sur la culture, cor-

respondait un bacille initial, les résultats donnés par le cobaye selon le nombre de colonies.

Un tableau annexé montre les résultats (tableau II).

Rendement de l'inoculation au cobaye, comparée à la culture avec des échantillons de richesse bacillaire différente.

NOMBRE DE COLONIES PAR CULTURE	> 100		100-21		20-6		5 et < 5	
	Cob. +	Cob. —	Cob +	Cob. —	Cob. +	Cob. —	Cob. +	Cob. —
Humain :								
Lavage gastrique	278	13	164	20	141	58	140	42
Expectoration	223	4	44	3	47	7	38	51
Liquide pleural	24	0	12	2	28	3	62	67
Liquide céphalo-rachidien.	5	0	10	0	28	1	20	13
Urine	267	0	134	0	106	3	115	36
Pus, tissus, etc.	162	0	83	2	67	15	55	48
TOTAL	959	17	447	27	417	87	430	315
% échecs inoculation cobaye	1,7		5,7		17,3		34,5	
Bovin :								
Lavage gastrique	36	0	10	1	11	3	18	21
Expectoration	58	0	11	0	7	0	10	10
Liquide pleural	2	0	2	0	3	0	5	1
Liquide céphalo-rachidien.	0	0	0	0	2	0	7	0
Urine	21	0	13	0	13	0	17	3
Pus, tissus, etc.	30	0	18	0	10	0	8	9
TOTAL	147	0	54	1	46	3	79	43
% échecs inoculation cobaye	0		1,8		6,1		35,2	
Total :								
Lavage gastrique	314	13	174	21	152	61	158	321
Expectoration	281	4	55	3	54	7	48	61
Liquide pleural	26	0	14	2	31	3	67	68
Liquide céphalo-rachidien.	5	0	10	0	30	1	27	13
Urine	288	0	147	0	119	3	132	39
Pus, tissus, etc.	192	0	101	2	77	15	77	56
TOTAL	1.106	17	501	28	463	90	509	558
% échecs inoculation cobaye	1,5		5,3		16,3		32,3	

A plus de 100 colonies sur le milieu de culture correspondaient de rares échecs de l'inoculation (1,5 %); mais ce pourcentage d'échecs de la méthode croît très vite avec la baisse du nombre des colonies. Quand il n'y a que cinq colonies, ou moins encore, on trouve 52,3 % d'échecs de l'inoculation (54,5 % dans le cas de bacille humain, 35,2 % dans les cas de bacille bovin).

Il est possible qu'en séparant en deux parties égales le restant du produit suspect, après homogénéisation et enrichissement, tous les bacilles ou au moins une densité bacillaire plus importante (encore que réduite, puisque l'examen après homogénéisation reste négatif), se trouvent d'un seul côté. Mais cela ne suffit pas. Il semble aussi que la présence d'un certain nombre de bacilles soit nécessaire pour tuberculiser le cobaye, cinq bacilles au moins, en état de se multiplier. Selon les auteurs danois, la virulence du bacille doit également jouer un rôle. Ces deux facteurs sont des éléments avec lesquels il faut compter, car le cobaye est capable de résister à une contamination insuffisante et de se défaire des bacilles injectés.

Les expériences de MM. Bretey et Browaeys le prouvent en montrant que trois facteurs, en effet, rentrent en jeu : le nombre de bacilles, la virulence de la souche en cause, et un facteur cobaye, évidemment très variable, dépendant de la résistance individuelle de celui-ci.

Il est aussi d'autres éléments dont il faut tenir compte. Voyons les cas d'échecs : cultures souillées à un point tel que la culture du bacille soit impraticable, ou mort prématurée du cobaye. Ces deux cas semblent soumis à des variations saisonnières. Le maximum de mortalité des cobayes se rencontrant dans les mois d'hiver; ceux d'été voyant le plus grand nombre de cultures souillées.

En effet, durant les mois d'été, les microbes qui souillent le produit suspect se trouvent dans des conditions plus favo-

rables pour se multiplier. L'inverse se produit naturellement en hiver.

Mort du cobaye ou cultures souillées. Echecs des tests selon la saison.

MOIS	TOTAL des cas positifs	CULTURES positives, cobayes morts		COBAYES positifs cultures souillées	
		Nombre	%	Nombre	%
Janvier	350	23	6,6	8	2,3
Février	333	16	4,8	6	1,8
Mars	277	12	4,3	5	1,8
Avril	247	13	5,3	7	2,8
Mai	288	16	5,3	14	4,9
Juin	366	12	3,3	14	3,8
Juillet	315	5	1,6	16	5,1
Août	320	3	0,9	19	5,9
Septembre	279	7	2,5	8	2,9
Octobre	321	5	1,6	10	3,1
Novembre	369	11	3,0	11	3,0
Décembre	266	13	4,9	4	1,5
TOTAL	3.731	136	3,7	122	3,3

La mortalité du cobaye semble en relation avec les variations de leur résistance générale. Le microbe en cause est d'ordinaire un pneumocoque. On a aussi observé que les avitaminoses, même peu marquées, les variations alimentaires, atteignent l'animal, le rendant plus susceptible vis-à-vis du pneumocoque (pneumonies, péritonites, etc.). La variation saisonnière de la mortalité du cobaye semble explicable par le fait que ces animaux reçoivent durant les mois d'hiver et au printemps une nourriture moins appropriée.

On notera ensuite que sur ces 3.731 cas trouvés positifs, 323 le furent par le cobaye seul, la culture restant stérile ou se trouvant rendue inutilisable par souillure. Mais pour ajouter ces cas aux 3.408 démontrés par la culture, il fallut

utiliser plus de 20.000 cobayes supplémentaires, environ 62 par examen.

***

En résumé, quelles conclusions faut-il en tirer ?

L'inoculation au cobaye semble plus intéressante dans les cas où la tuberculose est due au bacille bovin, et également en été, si les produits recueillis doivent attendre avant d'être traités et ensemencés.

Mais l'élevage du cobaye est coûteux, demande des soins continuels et une place importante.

La culture est plus facile à réaliser, demande peu de place et se trouve beaucoup moins coûteuse. Il suffit d'exécuter pour chaque cas l'ensemencement de 5 tubes (3 avec le milieu habituel, spécialement favorable au bacille humain; 2 sans glycérine pour le cas où il s'agirait de bacille bovin).

On reproche à la culture d'être soumise à la nécessité d'utiliser toujours des milieux fraîchement préparés. Ce n'est pas difficile à réaliser. On peut soit confectionner le milieu suivant la demande, par quantités plus ou moins importantes, soit procéder à des cultures en série en se procurant pour des dates fixées les expectorations, liquides de lavage gastrique ou autres produits désirés.

De toute façon, le milieu reste utilisable pendant quinze jours au moins.

Autre avantage matériel encore, le milieu de culture est rapidement préparé; le cobaye, au contraire, demande plusieurs semaines pour être utilisable, et si l'on désire avoir un nombre suffisant de cobayes pour contrôler les cas négatifs même après homogénéisation, il faut posséder un élevage très important, chose en tous temps difficile, encore plus actuellement.

Pour les cas où le cobaye seul donne des résultats, deux séries successives de cultures doivent donner des résultats similaires.

Enfin, la culture donne des résultats plus rapides que le cobaye. Le bacille tuberculeux pousse dans un laps de temps de quinze à quarante-cinq jours; il faut deux mois au moins avant de sacrifier le cobaye.

La culture offre également l'avantage de différencier, par le simple aspect des colonies, les souches de bacille humain ou bovin. Si le bacille bovin pousse mieux sur un milieu sans glycérine ou sur des milieux un peu spéciaux (du type du milieu de Dorset), on peut facilement le distinguer sur milieu de Pétragnani.

Bacille humain.	Bacille bovin.
Apparition rapide des colonies.	Apparition lente des colonies.
Croissance facile eugonique.	Croissance difficile dysgonique.
Colonies rugueuses sèches, mamelonnées, pigmentées, difficilement émulsionnables.	Colonies lisses humides, petites, non pigmentées, facilement émulsionnables.

Donc, avantage de temps, avantage de simplicité, avantages économiques, tout cela s'ajoutant à un pourcentage nettement inférieur de la méthode, tout cela milite, comme le résume le tableau suivant, en faveur de la culture pour le diagnostic de tuberculose basé sur la constatation du bacille.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DEUX METHODES BIOLOGIQUES

CULTURE.	INOCULATION AU COBAYE.
Egale sensibilité en présence d'un petit nombre de bacilles. Risques similaires de contamination lors de l'ensemencement ou inoculation.	
8,6 % d'échecs.	22,2 % d'échecs.
Réponse après quinze à quarante-cinq jours.	Réponse après plus de deux mois, trois semaines au moins par tuberculino-réaction.
Permet de distinguer le type bacillaire (humain ou bovin).	Ne permet pas de détecter le type bacillaire.
Décèle le bacille aviaire.	Ne décèle pas le bacille aviaire.
Aucun risque extérieur de souillure.	Décès ou lésion par tuberculose spontanée ou maladie intercurrente.
Peu de place : une étuve.	Beaucoup de place : écuries, cages.
Milieux fraîchement préparés.	Nécessité d'un élevage important.
	Longue durée d'élevage.
Aucun soin spécial.	Soins continuels : alimentation, hygiène à soigner.
5 tubes par cas : 3 avec glycérine; 2 sans glycérine.	2 cobayes par cas.
Réalisation simple.	Réalisation complexe, délicate.

AUTRES EXAMENS

L'intérêt toujours primordial des examens aboutissant à la vision du bacille tuberculeux ne doit pas faire négliger les autres possibilités du laboratoire.

La mesure de la vitesse de sédimentation (méthode de Westergreen), le dosage de l'haptoglobine (Troisier), qui donne des indications analogues, la réaction de Vernes à la résorcine, apportent la notion d'affection en évolution, d'un trouble pathologique des humeurs, résultat qui, bien que non spécifique, est déjà intéressant.

Les examens de sang (formule hémoleucocytaire) apportent, eux aussi, des indications : la polynucléose correspondrait aux phases de caséification et de suppuration; la monocytose, aux périodes d'édification giganto-cellulaire et épithélioïde, à la période de formation des foyers tuberculeux; la lymphocytose, qui correspond à la formation des infiltrats lymphocytaires, indiquant une tendance vers la guérison; la mononucléose et l'éosinophilie, qui marquent la fin d'une poussée évolutive.

Il faut noter également : le granulo-diagnostic de Benda (présence de granulations toxiques dans les polynucléaires au cours de la maladie tuberculeuse); la formule d'Arneth, qui indique l'apparition de forme jeunes.

L'étude de la respiration ne donne des résultats qu'autant que l'on ne confond pas les notions de fonction et de lésion : l'atteinte de la fonction dépendant surtout de la localisation

plus que de son importance. Cette étude est surtout utile comme examen préopératoire.

Voici donc quelques méthodes de laboratoire qui, bien que n'ayant pas la valeur des méthodes de détection du bacille de Koch, ne doivent pas être négligées, car chacune apporte sa pierre à l'édification du diagnostic, du pronostic, et servent avec la clinique et la radiographie à suivre l'évolution.

CONCLUSIONS

Il est nécessaire de rechercher, par tous les moyens que la technique met à notre disposition, la présence de bacilles tuberculeux dans l'expectoration (crachats ou liquide de tubage gastrique) de tout sujet présentant une image radiologique suspecte.

Cette recherche doit mettre en jeu successivement les divers modes de recherches, des plus simples aux plus complexes : à l'examen direct, puis à l'homogénéisation, doivent succéder les examens biologiques.

On n'a pas le droit d'arrêter cette progression avant d'avoir eu la preuve bactériologique recherchée.

Ces recherches doivent être réalisées périodiquement selon un plan établi, et, en plus, chaque fois qu'un fait nouveau attirera l'attention.

Il est évident que chacune de ces méthodes doit être appliquée intégralement sans sacrifier quoi que ce soit, et que les examens doivent être multipliés, ce qui augmente les chances de résultat.

L'idéal serait d'associer les deux méthodes biologiques et, chaque fois qu'il est possible, il faut le réaliser, l'une pouvant compenser une défaillance occasionnelle de l'autre.

Toutefois, la culture nous offre de multiples avantages : réponses plus précoces, réalisations plus simples, surtout moins coûteuses, tandis que le cobaye nécessite beaucoup

de place, une nourriture abondante et variée en tous temps, beaucoup de soins, un élevage très important...

Une simple étuve suffit pour les cultures.

Surtout la culture nous offre des résultats d'une valeur égale, souvent supérieure entre des mains exercées. La répétition de la culture pouvant remplacer l'usage du cobaye.

L'intérêt de la culture est donc primordial pour apporter la preuve bacillaire d'une tuberculose pulmonaire, preuve toujours nécessaire.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

F. PIÉCHAUD.

VU : *Le Doyen,*

R. DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 17 janvier 1947.

Le Recteur de l'Académie,

A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Bergeron (A.), Mézière (B.-F.). — La méthode de Lœwenstein appliquée à la recherche des bacilles de Koch dans les produits pathologiques. *La Clinique*, oct. 1934, n° 232.

Bezançon et Braun. — Valeur des examens bactériologiques, en particulier de la culture des crachats pour l'évaluation de l'évolutivité des lésions pulmonaires latentes décelées au cours des examens radiologiques systématiques. *Rev. de la tubercul.*, 5e série, t. 9, n° 10, 1944-1945, p. 227-230.

Bezançon, Braun et Torchausse. — Intérêt de la culture des crachats pour la détermination du caractère évolutif des lésions pulmonaires révélées par examens radiographiques systématiques. *Bull. de l'Acad. de méd.*, n° 23, 19 juin 1945.

Bezançon, Braun et Vergez. — Intérêt de la culture des crachats ou du liquide de tubage pour le diagnostic de la tuberculose chez les prisonniers rapatriés. Acad. de méd., 19 juin 1945, *Progrès médical*, 10-24 juin 1945, nos 11-12, p. 191; *Presse médicale*, n° 26, 30 juin 1945, p. 355; *Bull. de l'Acad. de méd.*, t. 129, nos 23-24, séance du 19 juin 1945, p. 415.

Blair (J. E.) et Hallman (F. A.). — Diagnosis of surgical tuberculosis comparison of diagnosis by inoculation of guinea-pigs and by culture. *Arch. Surg.*, 27, 178-188, juill. 1933.

Bretey (J.) et Browaeys (J.). — Résultats sur des infections paucibacillaires réalisées par micro-manipulation. *C. R. de la Soc. d'ét. de la tubercul.*, séance du 10 mars 1945, *Rev. de la tubercul.*, t. 9, n° 10, 1944-1945, p. 218-220.

Breuil (P.-M.). — De quelques résultats obtenus par la méthode de Lœwenstein en pratique courante de laboratoire. *Arch. de méd. et de pharm. navale*, n° 3, juill.-août-sept. 1934.

Campbell (S.). — Demonstration of tubercle bacillus in pulmonary tuberculosis of childwood. *Arch. dis. in child.*, t. XII, oct. 1937, p. 321.

Cantonnet (P.), Blanch, Murgia (L. J.), Cantonnet (H.) et Lientier (H.). — El valor del lavado gastrico y de los medios de cultivo en la infeccion tuberculosa. *Rev. de la tubercul. de l'Uruguay*, 7, 563-595, 1938.

Coletsos (P.-J.). — La bacilloscopie indirecte; culture et inoculation au cobaye dans le dépistage de la tuberculose pulmonaire latente. *Rev. de la tubercul.*, t. 9, n° 10, 44-45, p. 230-232.

Cornil (L.) et Ciaudo (P.). — Valeur pratique de la technique de Lœwenstein; étude comparative des résultats observés pendant l'année 1937 au laboratoire central de la Conception. *Soc. de méd. de Marseille*, séance du 1er juin 1938, *Marseille médical*, 25 août 1938, p. 237.

Courmont et Fraissard. — Les travaux sur la méthode de Lœwenstein, convergences et divergences. *Journ. de méd. de Lyon*, n° 331, 20 oct. 1933.

Cruveilhier (L.), Faguet (M.) et Grandjean (Mlle N.). — Recherche du bacille tuberculeux au moyen de la méthode du moussage-essorage dans les expectorations et le liquide céphalo-rachidien. *Bull. de l'Acad. de méd.*, séance du 6 févr. 1945, nos 5 à 8, p. 84-86.

— La méthode des mousses appliquées à la recherche du bacille tuberculeux dans les expectorations, les liquides de tubage, les liquides pleuraux et le liquide céphalo-rachidien. *Paris médical*, n° 10, du 10 avril 1945, p. 95-97; *Rev. de la tubercul.*, t. 9, nos 1-12, 1944-1945, p. 324.

— Recherche du bacille de Koch dans les expectorations, les liquides pleuraux, etc., par la méthode de moussage-essorage. Assoc. des microb. de langue française, séance du 2 mars 1944; *Presse médicale*, n° 12, 17 juin 1944, p. 184.

DAVY (P.-E.) et TISSON (F.). — L'examen des crachats chez les tuberculeux pulmonaires et ses incidences cliniques. *Paris médical*, 1946, 36, n° 9, 96-98.

DAVY (P.-E.). — Anomalies dans les résultats des recherches bactériologiques du bacille de Koch. *Rev. de la tubercul.*, t. 9, n° 10, p. 235-236.

DAVY (P.-E.-, KREISS (H.) et LÉVADITI (J.-C). — La recherche du B. K. chez les tuberculeux pulmonaires. *Rev. de la tubercul.*, t. 9, n° 11, p. 308-329.

DE ANTONI (V.). — La diagnosi bactériologica delle tuberculosi mediante inoculazione sotto-durale nelle cavia. *Policlinico sez. prat.*, 40, 725-728, 8 mai 1933.

DELMAS (M.-R.). — La pratique de la culture du bacille de Koch appliquée au diagnostic bactériologique. *Montpellier médical*, n° 4, avril 1938.

DOGNON (A.) et GOUGEROT (L.). — Concentration et recherche du bacille de Koch dans les liquides par la méthode des mousses. *Paris médical*, n° 4, 30 janv. 1943, p. 24-26.

— Application de la méthode des mousses à la recherche du bacille de Koch dans les urines. *C. R. des séances de la Soc. de biol. et de ses filiales*, n°s 21-22, nov. 1942, p. 723, séance du 14 nov. 1942.

DUFOURT (A.) et FABRE (A.). — Procédé pour faciliter le contrôle des microcultures de bacilles tuberculeux sur milieu de Lœwenstein. Soc. de biol. de Lyon, 19 nov. 1934, *C. R. de la Soc. de biol.*, n° 35, 1934.

— Recherches des microcultures de bacilles tuberculeux sur milieu de Lœwenstein. *Rev. de microbiol. appliquée*, mars-avril 1935, n° 3.

FARJOT (A.). — Etude comparative des différents moyens de préparation des crachats pour l'inoculation au cobaye en vue du diagnostic de la tuberculose. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1932, t. 112, p. 13, 1933, 113, 770-771.

FIEHRER (A.). — Au sujet de la méthode de Lœwenstein et de ses applications à la clinique. *Semaine des hôpitaux de Paris*, 1er févr. 1935.

Gerdts (K.-E.). — Nécessité d'un emploi plus généralisé de la culture pour dépister les bacilles de Koch. *Deuts. Medizin. Wochenschr.*, sept. 1938, t. 64, n° 38, p. 1351. Analyse in *Rev. de la tubercul.*, t. 5, n° 9, 1939, p. 1168.

Gugenheim (A.) et Finkelstein (M.). — Démonstration of tubercle bacilli by guinea-piginoculation; comparative study. *Amer. Rev. Tubercul.*, 39, 397-407, mars 1939.

Hauduroy (P.). — La méthode de Lœwenstein; son importance dans le diagnostic de la tuberculose et dans nos connaissances sur le bacille tuberculeux. *L'Echo médical du Nord*, n° 701, 30 déc. 1933.

Hauduroy (P.), Bouvier (G.) et Rosset (W.). — Nouveau procédé d'inoculation au cobaye. *Presse médicale*, 16 nov. 1946, p. 770, n° 56.

Nouvelle technique de découverte des B. K. dans les produits pathologiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, n^{os} 7-8, 1945.

Henry (G.). — Méthode nouvelle pour le dépistage des expectorations bacillifères. *Presse médicale*, n° 58, 30 nov. 1946, p. 795.

Herrold (R. D.) et Woolsey (C. I.). — Observations on guinea-pig given intracutanéous injection of tuberculous exudates. *Arch. Path.*, 26, 374-376, juill. 1938.

Holm (J.). — Tuberculosis control in Denmark. *Public Health Reports*, vol. 61, n° 40, 4 oct. 1946, p. 1426.

Holm (J.) et Holm (M.). — National examination for tuberculosis. *Acta tuberculosea scandinavica*, vol. XIX, 1,2, 1945.

Holm et Lester. — Preuve de la présence du bacille tuberculeux. *Acta tuberculosea scandinavica*, vol. XVI, fasc. 3-4.

Holm et Plum. — On the demonstration of tubercle bacili in the sputum in man. *Acta tuberculosea scandinavica*, vol. XVII, fasc. 1-2.

Hormaeche (E.), Hughes (F.) et Ledesma (C. H.). — Tuberculosis diagnosis comparative value of bacilloscopy and inoculation of guinea-pigs. *Arch. Urug. de Med. Cir. y especialid*, 5, 185-200. August 1934.

Hoyt (A.), Holtzwart (F.), Huntzner (B.) et Fisk (H. T.). — Diagnosis of tuberculosis by culture and guinea-pigs ino-

culation, certain methods employed at Los Angeles County Général Hospital, *J. Lab. et Clin. Med.*, 25, 88-93, oct. 1939.

Humann. — La méthode de Lœwenstein et ses conséquences. *Progrès médical*, n° 44, 3 nov. 1934.

Jouy (Henri). — La culture du bacille de Koch sur les milieux à l'œuf, méthode de Lœwenstein. Thèse Paris, 1934, Doin et Cie, édit.

King (E. S.) et Lucas (Margaret). — A study in culturing tubercle bacili from sputum. *J. Infect. Dis.*, t. 67, nov.-déc. 1940, p. 213-216.

— *Bull. de l'Inst. Pasteur*, nos 1-2, janv.-févr. 1943, p. 37.

Kreis (B.). — La place du laboratoire en pathologie pulmonaire. *Le poumon*, t. 2, n° 2, mars 1946, p. 83.

Lœwenstein. — Milieu liquide et culture primitive des bacilles tuberculeux. *Schweiz. Medizin. Wochenschr.*, 13 juin 1936, p. 577.

— La culture du bacille tuberculeux. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1924, n° 10.

Lowys (P.) et Levaditi (J.-C.). — Nécessité d'associer la culture à l'inoculation au cobaye pour la mise en évidence du bacille de Koch dans les produits paucibacillaires infectés secondairement. Soc. de biol., séance du 2 juill. 1938. *C. R. de la Soc. de biol. et de ses filiales*, t. CXXVIII, n° 22, 1938, p. 877.

Lumière (Auguste) et Bourgeois (Mme). — Une nouvelle technique pour l'isolement du bacille de Koch. *Avenir médical*, n° 9, nov. 1940, p. 245.

Marcoux (Henri). — La recherche du bacille de Koch. *Laval médical*, n° 10, déc. 1937.

— La recherche du bacille de Koch. *Journ. de méd. de Paris*, 58e année, n° 8, 24 févr. 1938.

Masson. — Recherche du bacille tuberculeux. *Le Scalpel*, n° 20, An. 94, 20 août 1941, p. 1094.

Morelle (René-Charles-Camille). — Essais sur la méthode et le milieu de Lœwenstein pour la recherche du bacille tuber-

culeux. Thèse Paris, 1934, Arnette, édit., 2, rue Casimir-Delavigne.

Muller (H.). — Modification de la méthode de culture microscopique de Pryce. *S. of Pathol. and Bactériol.*, n° 3, juill. 1944, p. 429-433.

Murgia (Luis J.). — Diagnostico bacteriologico de la tuberculosis. *Rev. Tubercul. del Urugay*, t. 6, 1938, p. 420.

Murphy (W. A.) et Duerochner (D. R.). — Culture versus guinea-pig inoculation in diagnostic of tuberculosis. *J. Lab. et Clin. Med.*, 24, 70-75, oct. 1938.

Paponnet. — Supériorité de la culture (méthode de Lœwenstein) sur l'inoculation au cobaye pour le diagnostic précoce de l'infection tuberculeuse. *Arch. de méd. et de pharm. navale*, 126, 5-37, janv.-mars 1936.

Pasricha (C. L.), Panja (G.) et Banerjee (K.). — Intracutaneous inoculation of gunea-pigs for diagnostic of tuberculosis. *Indian Med. Gaz.*, 75, 20-22 janv. 1940.

Petit (Georges). — Sur les cultures de bacilles tuberculeux. *Le courrier médical*, n° 39, 26 sept. 1937.

Piasecka-Zeyland (E.) et Zeyland (J.). — On the inhibitery effect of human saliva on the growth of tubercle bacilli. *Tubercle*, t. XIX, oct. 1937, p. 24-27; *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. XXXVI, 15 janv. 1938, n° 1, p. 3.

Pickof (F.-L.). — Diagnosis of tuberculosis in 10-12 days by guinea-pig inoculation. *Amer. Journ. Clin. Pathol.*, 9, 339-344, mai 1939.

Pryce. — Methode de culture rapide des bacilles de Koch. *Journ. of Pathol. and bactériol.*, vol. 58, n° 3, nov. 1941.

Rodriguez (Blanco F.) et Fornos (Renado J.). — Contribution à l'étude d'un nouveau milieu de culture pour le bacille tuberculeux : le milieu de Miraglia-Feldman. *Rev. espan. de tubercul.*, t. IV, n° 6, juill. 1933; *Rev. de la tubercul.*, n° 9, nov. 1934.

Ruys (A.-Charlotte). — Fidélité comparée de l'ensemencement et de l'inoculation au cobaye pour la mise en évidence du bacille tuberculeux. *Nodert. Tijdschr. voor Genesk.*,

t. LXXXII, 1938, p. 18; *Bull. de l'Inst. Pasteur*, t. XXXVI, n° 7, 15 avril 1938, p. 341.

Saenz (A.). — Progrès récents réalisés dans les méthodes de culture du bacille de Koch. *Paris médical*, 24 juin 1939, n° 25, 536.

Saenz et Costil. — Sensibilité comparée des milieux de culture et de l'inoculation au cobaye pour l'isolement des bacilles tuberculeux. *C. R. de la Soc. de biol.*, 113, 50-53, 1933.

— Valeur comparée de la culture et de l'inoculation au cobaye. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, t. 112, p. 1302.

— Le diagnostic bactériologique de la tuberculose. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. 111, p. 770.

Sandon et Rumbo. — Sur l'utilisation clinique du milieu de Lœwenstein pour la culture des bacilles tuberculeux. *Los Progresses de clinica*, juill. 1935, p. 512.

Sasano (K. T.), Caldwell (D. W.), Needham (E. L.) et Medlar (E. M.). — Démonstration of tubercle bacilli; comparative study of culture and guinea-pig inoculation. *Amer. Rev. tubercul.*, t. 43, févr. 1941, p. 263-274; *Bull. de l'Inst. Pasteur*, n°s 1-2, janv. 1943, p. 39.

Schmidt-Lange et Banning. — Amélioration de la mise en évidence du bacille de Koch par centrifugation plus rapide. *Klin. Wochenschr.*, an. 20, n° 14, 5 avril 1941, p. 344.

Siegel. — Mise en évidence du bacille tuberculeux par la méthode de Lœwenstein. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 5 avril 1935.

Smith (C. R.). — A comparison of direct smear, flotation-concentration and culture in sputum examination. *Amer. Rev. Tubercul.*, t. 38, juill. 1938, p. 57-61; *Bull. de l'Inst. Pasteur*, t. XXXVI, n° 22, 30 nov. 1938, p. 1095.

Steenken (W.) et Smith (M. M.). — Culture of tubercle bacilli an improved technique. *Amer. Rev. Tubercul.*, t. 43, févr. 1941, p. 309-314; *Bull. de l'Inst. Pasteur*, n°s 1-2, janv. 1943, p. 37.

Sula. — Nouvelle méthode pour le dépistage des expectorations bacillifères. *Rezbledy v. Tuberculose*, 1946, n° 1.

Vaurs (Raoul). — Quelques notes de bactériologie clinique sur l'utilisation du milieu de Lœwenstein. *Journ. méd. franç.*, n° 5, mai 1935.

Viallet et Leibovici. — L'emploi au sanatorium de la culture dans la recherche des bacilles tuberculeux. *Rev. de la tubercul.*, t. 9, n° 11, p. 336-337.

Vogelsang (T. M.). — Expérience with culture of tubercle bacilli on Hon's and Lœwenstein média. *Med. Rev. Bugen*, 52, 62-66, févr. 1935.

Warnery. — Isolement du bacille tuberculeux sur le milieu de Lœwenstein après traitement à l'antiformine. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXIII, n° 19, 1933.

Whitehead (H. G.). — Bactériological diagnosis of tuberculosis; further comparison of efficiency of smear, culture and guinea-pig inoculation in détection of tubercle bacillus in clinical practice. *Amer. Rev. Tubercul.*, 42, 795-800, déc. 1940.

Woolsey (C. I.). — More rapid méthod of guinea-pig inoculation for diagnosis of tuberculosis. *J. Lab. et Clin. Med.*, 24, 855-857, mai 1939.

X... — Le diagnostic de la tuberculose par l'inoculation au cobaye. *Rev. prat. de biol. appliquée*, n° 8, août 1934.

Dépôt légal effectué en 1947 (1er trimestre).

24178. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1947.